

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

THÈSE 547

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CORNIC Hervé Jean

né à Quimper (Finistère) le 25 Juin 1912

Une Forme Nouvelle de la Maladie de Hodgkin

La Granulomatose Maligne
à Type de Néphrose Lipoïdique

Président : M. RATHERY, Professeur.

IMPRIMERIE CENTRALE DE RENNES

7, Rue des Francs-Bourgeois,
RENNES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CORNIC Hervé Jean

né à Quimper (Finistère) le 25 Juin 1912

Une Forme Nouvelle de la Maladie de Hodgkin

La Granulomatose Maligne à Type de Néphrose Lipoïdique

Président : M. RATHERY, Professeur.

IMPRIMERIE CENTRALE DE RENNES,
7, Rue des Francs-Bourgeois,
RENNES

LE DOYEN. TIFFENEAU I. -- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LE ROUX
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY
Clinique médicale.....	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.



Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Clinique cardiologie	LAUBRY
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-Sociale	N...
	HAZARD
	HOVELACQUE
	MULON
	OLIVIER
	SANNIE
	VERNE
Professeurs sans chaire -	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD (Henri).	Pathologie médicale.
BERNARD (Et ^{me}).	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) —	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale
CHEVALLIER	Pathologie médicale
COSTE	Pathologie médicale
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES..	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{me} J. LEVY.....	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS ..	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE ...	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
BUSQUET ... Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT .. Physiologie.
GUENIOT Obstétrique.
HEITZ-BOYER Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .Pathologie chirurgicale.
LE LORIER .Obstétrique.
NEVEU LEMAIRE .Parasitologie.
SCHWARTZ .Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.

ALAJOUANINE .
AUBERTIN
BRULE
CHABROL
DONZELOT
DUVOIR
LIAN
PASTEUR-VALLERY
RADOT
SEZARY
Clinique médicale.

MM.

BASSET
BROcq
CADENAT
GATELLIER
MOURE
QUENU
VELTER
Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE
METZGER
Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*En témoignage de ma grande affection
et de ma profonde reconnaissance pour tout
ce qu'ils ont fait pour moi.*

A MA FEMME ET MA FILLE CHÉRIES

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR RATHERY

Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Hommage respectueux.

A MON JURY DE THESE

AU PROFESSEUR ALPHONSE PELLÉ

Professeur de Clinique Médicale
à l'Ecole de Médecine de Rennes
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a constamment guidé de ses conseils.
Témoignage de notre reconnaissance et de
notre vive gratitude.*

A MES MAITRES ET PROFESSEURS

de l'Ecole de Médecine et de l'hôtel-Dieu de Rennes

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A MM. LES DOCTEURS MEUVRET ET THOUVENEL

de l'Hôpital Central des prisons

INTRODUCTION

Le but que nous nous sommes proposé dans ce travail a été d'attirer l'attention sur une forme clinique nouvelle, non encore décrite, à notre connaissance, de la maladie de Hodgkin : la granulomatose maligne à type de néphrose lipoïdique. Notre argumentation ne s'étayera que sur un seul cas, mais nous avons pensé que l'originalité de l'observation méritait qu'on la publiât.

Nous disons « granulomatose à type de néphrose ». En réalité, le malade a d'abord été considéré comme un rénal, du mode fréquent de la néphrite chlorurémique, avec des symptômes qui conduisaient naturellement à ce diagnostic. Le traitement approprié s'étant révélé inopérant, un nouvel examen du malade permit de reconnaître, chez ce rénal, le syndrome de néphrose lipoïdique.

Le même examen complet apporta une révélation nouvelle : un palper heureux de la région sus-claviculaire où ne se dessinait toutefois aucune tuméfaction perceptible, permit de découvrir une hypertrophie ganglionnaire marquée.

L'examen radiographique aussitôt pratiqué confirma bien l'existence d'une adénopathie considérable de la région du médiastin. Et alors, revinrent à la mémoire du malade et du médecin traitant, des

symptômes antérieurs assez discrets de compression médiastinale qui avaient accompagné ou même précédé les manifestations rénales, et qui, devant l'importance de ces dernières, étaient demeurés au second plan.

Un examen histologique était indiqué. Une biopsie fut opérée à partir de la seule tumeur accessible, et non sans difficulté, de la région sus-claviculaire. Le microscope permit un diagnostic indiscutable de la tumeur : il s'agissait d'un lymphogranulomatome.

Devant ces deux syndromes concomitants de néphrose lipoidique et de granulomatose maligne, le plus pressé était évidemment d'instituer un traitement radiothérapique de la lymphogranulomatose, sans négliger l'ordonnance nouvelle de régime et celle d'opothérapie qui relevait du syndrome néphrosique.

La grosse tumeur médiastinale fut irradiée selon la meilleure technique qui obtint au bout de peu de temps une fonte appréciable de la tumeur.

Un autre résultat heureux et quelque peu inespéré fut en même temps atteint : parallèlement à la régression de la tumeur on observa une régression des phénomènes rénaux.

Le malade bénéficia d'une amélioration considérable de son état général, et connut une appréciable période de rémission de plus d'une demi-année pendant laquelle il put reprendre ses dures occupations du travail agricole.

Cependant, malgré un traitement radiothérapique de consolidation et malgré la continuation du traitement diététique et opothérapique, l'évolution reprit, caractérisée à nouveau par la prédominance

des symptômes néphrosiques. Elle ne devait pas tarder à être fatale à notre patient qui succomba dans l'anasarque et l'asystolie.

Devant cette suite de faits il nous a semblé indispensable de soulever un problème.

Nous nous sommes demandé — et nous demandons à nos Maîtres — si :

1° On se trouve en présence de deux affections fortuitement contemporaines et évoluant chacune pour son propre compte, obéissant de façon plus ou moins heureuse aux traitements habituellement appliqués à chacune d'elles.

2° Ou bien, si ces deux maladies contemporaines n'étaient pas en réalité associées, avec intrication et interdépendance réciproque de leurs manifestation, et répercussion sur l'une du traitement de l'autre.

3° Ou si, plus simplement, nous ne nous trouvons pas en présence d'une forme nouvelle, et qui serait, croyons nous, inédite, de la lymphogranulomatose maligne, ou maladie de Hodgkin, dont les manifestations antérieurement décrites sont déjà si variées que Favre a pu la dénommer « maladie-protée ».

C'est l'exposé détaillé et la discussion de ce problème que nous présentons ici. Le titre même que nous avons donné à notre travail — dont notre Maître et grand ami le Professeur Alphonse Pellé nous a fourni tous les éléments et guidé la conduite — indique en même temps la solution que nous lui proposons.

HISTORIQUE

RARETÉ DES FORMES RENALES DE LYMPHOGRANULOMATOSE

Dans l'abondante bibliographie que nous avons parcourue, nous avons constaté la rareté des observations publiées sur les formes rénales de la maladie de Hodgkin. C'est pourquoi celle que nous présentons aujourd'hui nous semble devoir apporter dans ce domaine une contribution nouvelle.

« Il est de notion maintenant classique que, si elles sont rares, les déterminations rénales sont cependant possibles au cours de la maladie de Hodgkin » écrivent MM. Duvoir, Pollet, Basset et M^{me} Logeais dans un article paru dans les Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 4 décembre 1936. A l'appui de cette assertion, ils publient un cas de granulomatose maligne qui s'accompagne d'anurie. Nous croyons qu'il n'est pas sans intérêt de rapporter ici, en la résumant, cette observation qui présente l'avantage d'être une étude sérieuse et complète d'une forme rénale particulière de la maladie de Hodgkin. Nous relaterons ensuite d'autres formes,

cliniquement latentes, qui ont été des découvertes d'autopsie.

1) **Forme anurique**

Une femme de 33 ans, soignée depuis déjà 3 ans pour maladie de Hodgkin, est hospitalisée pour anurie datant de 36 heures (20cc. obtenus par sondage). Cette anurie a été précédée quelques jours auparavant d'une poussée fébrile avec augmentation des adénopathies inguinales.

A l'examen, on note la pâleur de la malade. Les membres inférieurs, l'abdomen, les lombes, sont infiltrés d'un œdème pâle, mou. Le cou, les aisselles, les territoires inguinaux présentent de grosses masses adénopathiques. Il n'existe pas de signes de compression médiastinale et la palpation ne permet pas de sentir de ganglions abdominaux. En outre on constate une hypertrophie du foie et de la rate.

L'analyse d'urine montre l'existence d'une albuminurie légère. Au microscope, on voit quelques leucocytes altérés, mais pas de cylindres ni de corps biréfringents.

L'examen chimique du sang donne les résultats suivants :

Urée	1,35
Chlore plasmatique	3,11
Chlore globulaire	2,09
Albumine totale	76,60
Sérine	37,70
Globuline	38,90
Lipides totaux	7,
Cholestérol	0,97

L'étude de ce tableau montre donc qu'il existe une azotémie légère sans augmentation du rapport choro-sérine rémique, et que le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ est diminué, sans diminution des protides, avec diminution des lipides.

Traitement. — Un premier traitement par des diurétiques échoue complètement. Un traitement par radiothérapie profonde lombaire est alors commencé le 8 juin.

« A ce moment, l'intoxication urémique commençait à s'extérioriser par des vomissements, de la diarrhée, des troubles nerveux (céphalée, anxiété) ».

Les effets ne se font pas attendre :

Dès le 10 juin, on constate une reprise de la diurèse (200cc, l'azotémie étant à 2 g, 20).

Le 13 juin, l'émission d'urine atteint un litre, le 14 juin, deux litres. (L'urée sanguine est à 1 gr. 30).

Puis l'évolution favorable continue, la diurèse augmente jusqu'à atteindre 6 litres 1/2.

Le 6 juillet, l'urée sanguine est revenue à la normale : 0,30.

Récidive. — Le 3 août, la malade, qui, entre temps avait quitté l'hôpital, revient pour une nouvelle anurie s'accompagnant nettement d'une poussée évolutive lymphogranulomateuse :

De nouveaux ganglions sont apparus, la râte est énorme, la malade se plaint de prurit et on constate des œdèmes discrets.

L'examen chimique du sang montre l'inversion

du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = \frac{35}{66,8}$ avec diminution des lipides (4,75).

Le traitement radiothérapique amène une amélioration rapide, moins rapide cependant que la fois précédente.

Une telle récurrence d'anurie coïncidant avec une poussée évolutive lymphogranulomateuse, constitue, selon MM. Duvoir, Pollet, Basset et Logeais, un argument fondamental en faveur d'une relation entre l'anurie et la maladie de Hodgkin. Cette hypothèse se trouvait confirmée 1° par le fait qu'en juin déjà avait existé une poussée évolutive de lymphogranulomatose précédant de quelques jours l'anurie, 2° par l'efficacité de la radiothérapie qui provoqua la reprise de la diurèse.

Dans cette observation on a donc pu constater la corrélation existant entre les manifestations rénales et les poussées granulomateuses ganglionnaires.

L'observation de notre malade présente avec la précédente certains points d'analogie. Nous avons également constaté l'évolution parallèle de deux syndromes granulomateux et rénal. Le traitement radiothérapique en agissant sur les ganglions granulomateux fit disparaître cliniquement les symptômes de néphrose : dans les deux cas, l'action des rayons X a donc été manifeste.

2) Granulomatose rénale, trouvaille d'autopsie

D'après Chevallier et Bernard « la localisation aux reins est très rare dans la forme habituelle. Elle est alors silencieuse et découverte à l'autopsie ».

MM. Labbé et Bahnus ont signalé un cas d'infiltration rénale diffuse découverte à l'autopsie et qui ne s'était manifestée par aucun symptôme clinique.

Selon ces auteurs « l'envahissement rénal par la lymphogranulomatose revêt deux formes, la forme nodulaire assez rare, décrite par Babaïantz, et la forme diffuse considérée comme exceptionnelle, même niée par Stoerck. Ainsi la littérature médicale est très pauvre en publications de ce genre.

Une observation déjà ancienne de White, se rapportant à un cas de lymphogranulomatose maligne à reins lardacés, ne nous donne aucun renseignement sur l'état microscopique du rein.

Le Congrès de Médecine de Paris de 1932, ayant trait lui aussi à la lymphogranulomatose, ne nous relate aucun cas d'infiltration rénale.

Observations récentes. — Nous possédons seulement quelques observations de date récente sur l'atteinte rénale de la lymphogranulomatose. Ce sont les cas de Tedeschi et de Falci.

Dans l'observation de Tedeschi, il s'agit d'un malade de 51 ans qui succombe au bout de 4 mois à la suite d'une cystite chronique fébrile. Les coupes histologiques des reins montraient des lésions de néphrite chronique intersticielle, une abondante sclérose, et une infiltration de cellules diverses auxquelles s'ajoutaient des cellules de Sternberg.

L'observation de Falci a trait à un cas du jeune âge, à évolution relativement rapide, dont le diagnostic clinique était également difficile. L'autopsie montre un gros paquet ganglionnaire prévertébral, tandis que les deux reins présentaient de nombreux nodules sous la capsule. Sur les coupes microscopiques, on reconnaissait une infiltration granulomateuse ».

3) Granulomatose de l'appareil excréteur de l'urine

Aussi peu fréquente que l'atteinte granulomateuse de l'appareil sécréteur, est celle de l'appareil excréteur de l'urine. Dans un article de Kurt Schuller rapporté par le Journal d'Urologie de juillet 1936, il est dit que la lymphogranulomatose des voies urinaires est sans doute plus fréquente que ne le laisse penser la rareté des cas publiés à ce jour (6 cas d'après Schuller). Elle doit passer parfois inaperçue, car elle ne donne pas de manifestations cliniques, et les nodules granulomateux peuvent être si petits qu'ils ne sont pas découverts à l'autopsie.

Parmi les observations de cet auteur on relève un cas, où, à l'autopsie d'un homme mort de maladie de Hodgkin, on découvrit des noyaux de granulomatose sur une longueur de 10 cm. dans la partie moyenne de l'uretère gauche très dilaté, et également dans la vessie. Aucun signe clinique n'avait fait soupçonner antemortem cette localisation.

Autre exemple : chez une femme morte par granulomatose maligne avec énormes ganglions, œdèmes, ascite, exsudat pleural, troubles respiratoires, l'autopsie a montré, outre les masses lymphogranulomateuses abondantes, des nodules de granulome dans les sillons papillo-caliciels, les calices, le bassin, l'uretère gauche et la vessie.

L'atteinte de l'appareil urinaire par la granulomatose maligne peut donc être considérée comme exceptionnelle si on se rapporte au nombre des observations publiées.

Nous pensons donc présenter une contribution sérieuse à l'étude d'une forme rénale nouvelle de la

granulomatose maligne en relatant ici l'observation de notre malade. Son cas, malgré les difficultés dues au fait qu'il ne fut pas hospitalisé, fut longuement et complètement étudié.

L'OBSERVATION

Le 6 Août, M. B... est vu en consultation, à Rennes, par le Professeur Pellé. Il est envoyé par le Docteur Coudray, d'Evran, pour œdèmes importants des jambes, bouffissure du visage, albuminurie abondante, mais azotémie normale : syndrome rénal évoluant depuis quatre mois, rebelle à la thérapeutique habituelle, régime déchloruré et diurétiques.

L'état actuel du malade

Cet homme est âgé de 32 ans, et exerce la profession de cultivateur.

On est en présence d'un malade amaigri : il pèse 70 kilos (poids normal : 78). Il est légèrement anémié. Son teint est blafard, grisâtre. Ses conjonctives sont subictériques. La face est œdématisée avec bouffissure des paupières.

Les jambes sont infiltrées par l'œdème qui les envahit en totalité, ainsi que les lombes : œdème blanc et mou, qui distend la peau devenue lisse et luisante. La pression du doigt y laisse un godet.

Au cours de l'examen, on découvre dans la région sus-claviculaire droite, une petite masse ganglionnaire,

à contours polycycliques, dure, indolente, immobile, constituée de plusieurs ganglions soudés.

De plus on note :

— à la percussion du thorax, une submatité du tiers du poumon droit,

— à l'auscultation, un souffle tubaire aux deux temps, et de la pectoriloquie aphone.

Un examen radiologique pratiqué par le Docteur Biret montre l'existence d'une tumeur du médiastin, s'étendant des hiles aux clavicules, débordant largement à droite, modérément à gauche, l'ombre médiane. Ses contours sont nets et bien délimités : ils affectent une forme légèrement arrondie, voire même un peu lobulée à droite, plus rectiligne au contraire à gauche. L'opacité est homogène.

Le cœur est normal, la tension artérielle est de 14/8.

Il n'y a pas de troubles digestifs.

Le foie est de dimensions normales, la rate n'est pas palpable.

On ne trouve rien de spécial au point de vue nerveux.

Un prélèvement est fait dans les ganglions sus-claviculaires en vue d'une biopsie.

En même temps, on effectue un certain nombre de recherches au laboratoire.

Antécédents

Par l'interrogatoire, on apprend que le malade a eu une jaunisse à 10 ans, qu'il a effectué son service militaire, et qu'il a fait deux angines sévères en 1923 et en 1929.

Histoire de la maladie

a) *Syndrome de compression médiastinale probable.*

En décembre 1934, cet homme a présenté :

- une dyspnée modérée, survenant à l'effort, sans paroxysmes spontanés,
- une toux quinteuse sans expectoration,
- une légère douleur rétrosternale,
- des troubles de la voix : tonalité basse et un peu rauque.

Mais il n'a pas fait de poussée fébrile.

Ces signes fonctionnels ont persisté environ deux mois, puis se sont atténués.

En mars 1935, le malade accusa une céphalée permanente, d'abord légère, puis de plus en plus intense avec exacerbations nocturnes.

Au mois d'Avril apparurent des bouffissures de la face avec des bourdonnements d'oreille, des vertiges, des troubles de la vue. Le malade s'est plaint de palpitations cardiaques très violentes, surtout nocturnes, qui l'empêchaient de dormir. Ces palpitations durèrent une quinzaine de jours.

b) *Phase rénale.*

A la même époque, on constata aux malléoles un léger œdème qui alla en s'accroissant jusqu'à envahir les membres inférieurs.

Une analyse d'urine pratiquée à ce moment montra une albuminurie de 12 grammes par litre.

Le malade fut suivi par le docteur Coudray, en collaboration avec le docteur Gauthier de Dinan. Un dosage de l'urée sanguine donna le chiffre normal de 0,25.

En raison de la bénignité des signes, le syndrome de compression médiastinale ne fut pas retenu. Par contre les signes rénaux passaient au premier plan. L'œdème des jambes, l'albuminurie abondante, l'azotémie normale firent penser à une néphrite chlorurémique. D'ailleurs l'existence d'angines sévères dans les antécédents venait appuyer ce diagnostic.

Le traitement institué alors consista en l'établissement d'un régime déchloruré et l'administration de théobromine et de cyanure de mercure. Mais, malgré le régime et les diurétiques, les œdèmes ne cessèrent d'augmenter et l'albuminurie se maintint entre 7 et 15 grammes (le malade faisant lui-même tous les jours, l'analyse au tube d'Esbach). Lors de son arrivée à Rennes, en Août 1935, les œdèmes étaient considérables.

Résultats des examens de laboratoire

1° *Urines* — albuminurie 12 grammes.

— présence de corpuscules biréfringents visibles au microscope polarisant et présentant la large croix noire caractéristique.

— élimination urinaire normale (épreuve à la phénol-sulfone-phthaléine).

2° *Sang* — Numération globulaire : globules rouges 3.350.000 ; globules blancs 6.000.

— Taux d'hémoglobine 100 %.

— Très nombreuses plaquettes sanguines.

formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles 75

»	éosinophiles	2
»	basophiles	0
Mononucléaires		11
Lymphocytes		12

— *Analyse chimique.*

	Etat normal	Notre malade	Néphrose lipoidique
	en grammes par litre		
Urée sanguine		0,30	
Protides totales			
(alb. + protéines) ..	70 à 75	42,40	20 à 45
Sérine	50	17,99	
Globuline	20 à 25	24,41	
Cholestérine	1,40 à 2	3,90	3 à 15
sérine			
Quotient $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	1,5 à 2	0,73	0,50 à 0,30

3° *biopsie.*

Augmentation des tractus fibreux qui limitent de place en place des îlots de tissu uniforme dans lequel on découvre de nombreux éosinophiles, et, en assez grande abondance, de grosses cellules disséminées avec noyau polymorphe, lobulé, ou avec plusieurs noyaux. Ces cellules sont manifestement des cellules de Sternberg.

Diagnostic

Nous nous trouvons donc en présence d'un syndrome : — *clinique* : œdèmes importants, anémie marquée, sans hypertension.

— *urinaire* :

— albuminurie massive (urines louches et opalescentes).

— corpuscules biréfringents.

— *humoral* :

— augmentation de la Cholestérine.

— diminution des matières protéiques totales, diminution portant surtout sur la sérine.

— inversion du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$.

— azotémie normale,

syndrome qui nous menait à un diagnostic de *Néphrose Lipoïdique*.

D'autre part, l'examen anatomo-pathologique d'un ganglion établissait la coexistence, avec la néphrose lipoïdique, d'une *Granulomatose maligne*, confirmée par :

— l'existence de l'adénopathie sus-claviculaire et surtout de la tumeur médiastinale en rapport avec les signes cliniques de compression précédemment constatés.

— la formule leucocytaire indiquant une polynucléose neutrophile avec éosinophilie.

— l'abondance anormale des plaquettes sanguines.

Traitement radiothérapique

Le malade abandonne son régime déchloruré, revenant à une alimentation normale, et on lui donne de l'extrait thyroïdien à raison de 0 gr. 20 par jour.

par périodes de quinze jours séparées par des intervalles de repos de huit jours.

En même temps, il est soumis à la radiothérapie profonde par le docteur Biret (du 20 Août au 12 Octobre 1935).

La tumeur médiastinale est irradiée par un champ thoracique antérieur, et un champ thoracique postérieur, la dimension de chaque champ étant de 400 cm². La dose totale a été étalée sur 52 jours. Le champ thoracique antérieur a reçu 2.600 unités *r* internationaux et le champ postérieur 2.500 unités *r* internationaux, mesurés dans l'air.

Les constantes d'irradiation ont été les suivantes :
distance focale : 40 centimètres.

filtration : 1 millimètre de cuivre + 1 millimètre d'aluminium.

tension : 200 kilovolts.

intensité : 3 milliampères.

Résultats radiologiques et cliniques

Un mois après le début du traitement radiothérapique, sur un cliché pris le 23 septembre, on observe une diminution notable du volume de la tumeur. Sa régression laisse entrevoir de nouveau le profil gauche du pédicule cardiaque, au niveau de l'arc aortique ; elle n'empiète plus que de 3 centimètres environ sur la partie interne du champ pulmonaire droit.

L'état général s'est amélioré, le malade a repris 10 kilogs en un mois. Les œdèmes ont fondu. L'albumine a complètement disparu. On ne sent plus les ganglions sus-claviculaires.

On constate la disparition simultanée des signes cliniques de néphrose lipoïdique et de granulomato-se maligne.

Traitement de consolidation

Une deuxième série d'irradiations est entreprise du 16 décembre 1935 au 29 Février 1936 : le champ thoracique antérieur reçoit 2.870 unités *r* internationaux, le champ thoracique postérieur 2.820 unités *r* internationaux, dose étalée sur 70 jours.

La filtration a été portée à 2 millimètres de cuivre + 2 millimètres d'aluminium.

La distance focale, la tension et l'intensité ont été les mêmes qu'au premier traitement.

Nouvel examen de laboratoire

Un examen du sang effectué le 23 janvier 1936 donne les résultats suivants :

Numération globulaire : globules rouges 4.250.000
globules blancs 4.100
Taux d'hémoglobine 85 %.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles		72
» éosinophiles		3
Grands mononucléaires		10
Petits mononucléaires		5
Lymphocytes		10

Analyse chimique.

Urée sanguine		0,25
---------------	-------	------

Matières protéiques totales	58,40
Sérine	29
Globuline	29,40
Quotient $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	1
Cholestérine	2,50

En comparant avec les résultats trouvés avant le traitement, on ne constate pas de modification notable dans la formule leucocytaire, mais, par contre, une amélioration de la composition chimique du sérum : augmentation des protides portant surtout sur la sérine, et diminution de la cholestérine. Le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ est maintenant égal à 1.

Période de guérison clinique

L'amélioration clinique se maintient pendant huit mois. M. B... a repris son travail. Son poids se maintient aux environs de 80 kilogs. Son état général reste bon. Un examen radiologique effectué le 2 mars 1936 montre que, depuis le 23 Septembre 1935, la tumeur ne s'est pas modifiée.

Récidive

Le malade est revu le 18 avril 1936 : il a présenté des manifestations subfébriles, sans qu'on ait enregistré de température supérieure à 37°9, avec crises de tachycardie très violentes durant deux et même trois heures, accompagnées de sueurs profu-

ses. Mais les urines ne contiennent pas d'albumine. L'alerte ne dure pas : tout rentre dans l'ordre en quelques jours.

Un cliché radiologique effectué à cette date montre une augmentation de la tumeur vers la droite, augmentation très sensible par rapport à la radiographie du mois précédent.

Le malade revient le 23 mai 1936 : il est très anémié, a le visage bouffi, le teint blafard. Son appétit est diminué sans troubles gastro-intestinaux.

Il a maigri et pèse maintenant 74 kilogs.

La toux est fréquente et monotone, sans expectoration.

Les urines sont un peu foncées mais non diminuées (1 litre 5 par jour). Une analyse, faite le 21 mai, avait montré une albuminurie de 2 grammes, albuminurie qui va augmenter jusqu'à atteindre 10 et même 15 grammes.

Les œdèmes réapparaissent aux jambes et prennent rapidement de l'extension.

Bientôt on constate un épanchement pleural, d'abord unilatéral à droite, puis bilatéral : liquide abondant, clair, incolore, contenant 3 grammes d'albumine et 7 grammes de chlorure de sodium par litre. Cytologiquement, on ne trouve que quelques rares cellules de desquamation. Plusieurs ponctions évacuatrices sont faites, mais après chaque évacuation, le liquide se reproduit rapidement, et on ne constate pas d'amélioration sensible des signes fonctionnels intenses : dyspnée et point de côté.

Vers le mois d'Août 1936, se développe une ascite.

A ce moment, du 11 au 27 août, le malade est

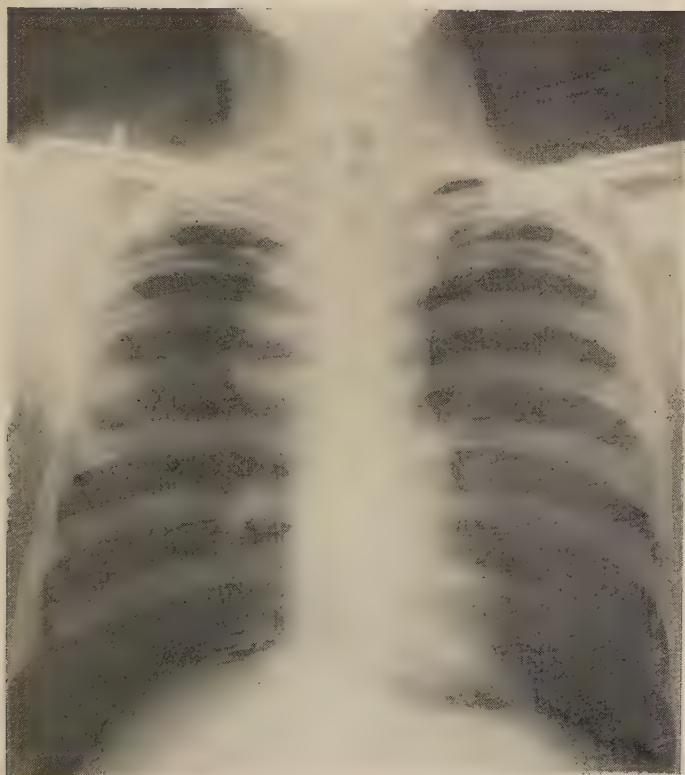
Avant
traitement
(Août 1935)

La tumeur s'étend
des hiles aux clavi-
cules. Elle déborde
largement à droite,
modérément à gau-
che l'ombre média-
ne.



Après
traitement
(septembre 1935)

La tumeur a no-
tablement diminué
de volume. On en-
trevoit maintenant
le profil gauche du
pédicule cardiaque.





traité en téléroentgenthérapie, à une distance focale de 2 mètres, sur un champ postérieur et champ antérieur. Les doses sont de 20 unités *r* internationaux mesurés sur la peau, par séance.

Il faut noter que, pendant toute la période qui va du mois de mai 1935 aux derniers jours de la maladie, cet homme prit de nouveau, sans succès, de l'extrait thyroïdien.

Malgré le traitement radiothérapique et malgré diurétiques et thyroïde, les œdèmes persistent et même augmentent.

Le malade succombe, à son domicile, en Juin 1937, dans l'anasarque et l'asystolie, le péricarde étant devenu à son tour le siège d'un épanchement.

L'autopsie n'a pas été pratiquée.

DISCUSSION

Dans l'histoire de ce malade, deux syndromes ont donc évolué en même temps. Le syndrome médiastinal discret est celui qui a d'abord amené le malade à consulter. Mais celui-ci n'a pas été retenu à cause de la bénignité des signes. Bientôt s'est manifestée la néphrose lipoïdique, d'abord par l'œdème léger de la face, puis par l'albuminurie et l'œdème envahissant des membres inférieurs. Peu à peu, ces signes ont pris de l'importance, les symptômes de compression médiastinale sont restés au second plan et le malade a été soigné uniquement pour un syndrome rénal.

Ce ne fut qu'au cours d'un examen complet que l'on s'aperçut qu'en plus de ce syndrome rénal existaient des éléments cliniques qui aiguillèrent sur le diagnostic de granulomatose maligne.

A la période terminale, la mort est survenue dans l'anasarque avec œdèmes généralisés et épanchements de toutes les séreuses, et il semble qu'elle doive être mise au compte de la néphrose lipoïdique. C'est donc celle-ci qui a dominé dans toute l'histoire pathologique de ce malade, la granulomatose ayant évolué d'une façon presque silencieuse.

Nous nous attacherons d'abord à prouver la réa-

lité des diagnostics établis, ensuite nous discuterons des relations de ces deux affections entre elles.

1) La granulomatose maligne

— A) *Un certain nombre de signes ont orienté vers la maladie de Hodgkin :*

a) *le syndrome médiastinal*, constaté dès le mois de décembre 1934. Il s'est manifesté par — *une compression trachéobronchique*, dont la dyspnée a été le premier symptôme. D'abord gênante pour le malade, augmentant au moindre effort, elle a duré environ deux mois, a disparu progressivement, pour reparaitre à la phase terminale, aggravée alors par les énormes épanchements pleuraux intarissables. On a noté également un souffle tubaire à droite.

— *une compression veineuse.*

Dès le mois de Mars, le malade a accusé de la céphalée ; en Avril-Mai, des bourdonnements d'oreille, des troubles de la vue, indice d'une stase veineuse encéphalique. On a pas constaté de circulation collatérale veineuse thoracique supérieure qui eût indiqué une compression de la veine cave supérieure.

— *une compression nerveuse.*

La plus précoce fut celle du récurrent, déterminant une dysphonie accentuée, et en même temps, une toux quinteuse et monotone, sans reprise, qu'on peut expliquer par compression de la dixième paire. Quant aux palpitations cardiaques si violentes qu'elles empêchaient le malade de dormir, on peut les rattacher à une irritation du sympathique.

b) *l'adénopathie sus-claviculaire droite*, peu saillante mais présentant la dureté et l'indolence des ganglions de la maladie de Hodgkin, sans adhérence à la peau ni tendance à la suppuration. L'examen des autres territoires ganglionnaires n'a pas permis de découvrir d'autres adénopathies. L'espace sus-claviculaire gauche est vide. On ne constate de ganglions ni cervicaux, ni axillaires, ni inguinaux, ni cruraux.

c) *la tumeur ganglionnaire médiastinale*, décelée cliniquement par la matité et le souffle, et confirmée par l'examen radiologique. A la scopie, on constatait en effet l'élargissement du pédicule vasculaire surtout vers la droite, et l'absence de battements, ce qui éliminait la possibilité de tumeur anévrysmale.

La graphie faisait ressortir l'opacité de la tumeur, la netteté de ses contours.

Il n'a pas été fait de radio de profil qui aurait peut-être montré l'existence d'une masse rétro-cardiaque.

En conclusion, cet ensemble de signes cliniques : adénopathie à localisation essentiellement hodgkinienne sus-claviculaire, accompagnant des ganglions intrathoraciques avec syndrome médiastinal, évoquait la probabilité d'un granulome malin, malgré l'absence de splénomégalie, de prurit, de fièvre.

B) *La certitude a été apportée par des examens complémentaires.*

a) *examen du sang.* Cet examen a montré l'existence d'une anémie marquée. Mais surtout il a permis d'éliminer la leucémie. Celle-ci se caractérise en

effet par une formule très spéciale, à prédominance monomorphe et aussi par l'hyperleucocytose en général énorme.

La leucocytose modérée avec polynucléose neutrophile et légère éosinophilie ne suffit pas à elle seule à porter un diagnostic de granulomatose maligne, mais, accompagnant ici l'adénopathie, elle prend une certaine valeur.

Enfin il faut noter la *surplaquettose* remarquable, habituelle sinon constante dans la maladie de Hodgkin. Elle permet d'éliminer les adénopathies cancéreuses et tuberculeuses.

b) *la biopsie* : argument décisif. Le prélèvement opéré par un chirurgien dans une masse ganglionnaire polylobée fut assez délicat à cause des adhérences vasculaires. L'examen histologique donna un aspect typique de granulomatose : plages de sclérose dans un tissu granulomateux contenant de nombreuses cellules de Paltauf-Sternberg.

C) *L'action rapide de la radiothérapie* n'a fait que confirmer le diagnostic. L'adénopathie sus-claviculaire a complètement disparu, les volumineux ganglions médiastinaux ont diminué très sensiblement de volume, les signes cliniques de compression médiastinale ont cessé de se manifester, et la formule sanguine s'est améliorée. Ces résultats remarquables ont été obtenus au bout d'un mois.

L'ensemble des signes cliniques énumérés, l'aspect granulomateux des coupes histologiques ganglionnaires, et enfin le succès de la thérapeutique habituelle de la maladie de Hodgkin ne permettent pas de mettre en doute l'existence de la granulomatose maligne.

2) La Néphrose Lipoïdique

Ainsi que nous l'avons dit au début de cette discussion, le syndrome dominant chez notre malade fut celui de Néphrose lipoïdique. Ce fut lui qui retint surtout l'attention lors de l'examen du malade.

A) *On a pensé à sa possibilité* après avoir éliminé un certain nombre d'affections. On se trouvait en présence d'un sujet jeune de 32 ans, atteint d'une albuminurie abondante, avec œdèmes importants, sans signes d'azotémie ni d'hypertension.

a) Dans les antécédents on retrouvait deux angines graves et le premier diagnostic auquel on fut conduit devant ces œdèmes blancs, mous, indolents, avec grosse albuminurie et sans azotémie, était celui de *Néphrite chronique chlorurémique*. L'échec du traitement déchloruré associé aux diurétiques fit abandonner cette hypothèse.

b) *La néphrite syphilitique secondaire* ne fut pas retenue en raison de l'absence de tout antécédent personnel ou héréditaire, de manifestations spécifiques secondaires concomitantes, et en raison du Bordet-Wassermann négatif.

c) *la dégénérescence amyloïde des reins* fut également éliminée, car, quoiqu'elle se rapproche de la néphrose lipoïdique par l'importance des œdèmes et de l'albuminurie, par l'absence d'hypertension et d'azotémie, elle s'en sépare par les signes de dégénérescence amyloïde d'autres viscères : gros foie, grosse rate, avec urines abondantes variant entre deux et trois litres. Chez notre malade foie et rate étaient normaux, la quantité d'urine légèrement diminuée.

D'autre part la dégénérescence amyloïde des reins s'observe en général au cours de suppurations chroniques évoluant depuis longtemps.

d) Enfin au cours de la *lymphogranulomatose maligne*, on a parfois observé œdèmes et albuminurie mais ceux-ci ont alors des caractères particuliers, différents de ceux de l'albumine et des œdèmes rencontrés chez notre malade.

Nous croyons devoir insister sur les caractères des œdèmes et de l'albuminurie propres à la maladie de Hodgkin.

Œdèmes de la maladie Hodgkin

D'après Chevallier et Bernard « rares aux membres inférieurs, les œdèmes surviennent avec une certaine fréquence aux membres supérieurs ; on en a vu dans la région de la mamelle, de la face.

Ils sont unilatéraux ou tout au moins asymétriques et se trouvent toujours en rapport avec une grosse masse adénopathique. Ils s'étendent à tout le membre ou restent segmentaires. Blancs, indolents, élastiques, ils ne donnent pas en général le phénomène du godet. Ils ont les caractères habituels des œdèmes par compression modérée. Plus voisins de l'éléphantiasis que des œdèmes banaux, ils sont manifestement d'origine lymphatique. Permanents à une période avancée de la maladie, ils se présentent souvent comme la complication d'une poussée qui bouche de nouvelles glandes et de nouveaux canaux »...

...« Dans un très petit nombre de cas, d'après nos observations, l'œdème prend plus ou moins les caractères de l'œdème cardiaque ou rénal ; mollesse, phénomène du godet. On peut supposer qu'à l'obstruction lymphatique s'ajoute l'obstruction veineuse ».

La plupart des œdèmes constatés chez les Hodgkiniens seraient donc d'origine lymphatique et accompagneraient une augmentation rapide des adénopathies. D'autres auraient pour cause la compression par les ganglions des troncs veineux, ainsi l'œdème du bras accompagnant une adénopathie axillaire, l'œdème cervico-facial « en pélerine » signant une énorme tumeur médiastinale et la compression qu'elle entraîne de la veine cave supérieure.

Enfin « assez particuliers sont certains œdèmes chroniques (Grosz, Hecht, Nobl) pour lesquels on s'est demandé si la compression était vraiment le facteur causal et si l'insuffisance thyroïdienne ne jouait pas un rôle ».

En résumé les œdèmes observés dans la granulomatose maligne ne semblent donc pas devoir être rapportés à une localisation rénale de la maladie. Dans l'immense majorité des cas, ils s'expliquent par la gêne apportée aux circulations lymphatique et veineuse.

Quant à l'albuminurie, elle est également très fréquente. Dans la plupart des cas où on la rencontre, elle est discrète et transitoire : elle coïncide le plus souvent avec une poussée fébrile.

Outre cette albuminurie modérée, on l'a parfois observée massive à la phase cachectique, et, dans ce cas, elle s'accompagne d'œdèmes. On aurait alors tendance à la mettre sur le compte d'une dégénérescence amyloïde du rein. D'après Chevallier et Bernard, « il n'est pas rare, à l'autopsie des Hodgkiniens, de découvrir une dégénérescence amyloïde plus ou moins étendue. L'amylose peut être générali-

sée, extrafocale, c'est-à-dire beaucoup plus étendue que les lésions granulomateuses. Ainsi, dans un cas de Paltauf, tous les organes étaient envahis (rate sa-
gou, amylose du foie, du rein, des surrénales, de l'intestin), comme on n'en trouve pas de plus intense à la période terminale des suppurations chroniques.

...Plus souvent encore l'amylose est discrète. C'est l'examen histologique qui révèle en plein tissu granulomateux, souvent au voisinage des éléments collagènes, les grains colorables par les méthodes spéciales ».

Nous pouvons conclure que l'albuminurie qu'on a parfois rencontrée chez les Hodgkiniens revêt en général les caractères d'une albuminurie fébrile lorsqu'elle n'est pas la manifestation d'une amylose.

Dans le cas que nous présentons, l'œdème des membres inférieurs avait les caractères d'un œdème rénal et ne pouvait être rapporté à une compression veineuse ou lymphatique quelconque, puisqu'il n'existait de ganglions ni inguinaux, ni cruraux. D'autre part aucun accès fébrile n'est venu expliquer l'albuminurie. Celle-ci, ainsi que les œdèmes, constitue donc ici un syndrome spécial.

Ayant ainsi écarté, par l'examen clinique, diverses étiologies possibles des œdèmes et de l'albuminurie, nous en revenons à approfondir notre hypothèse de néphrose lipoïdique.

B) Le diagnostic a été confirmé par le laboratoire.

a) examen des urines. Dans les urines, un peu troubles et opalescentes, et qui laissaient déposer un sédiment floconneux, outre l'albuminurie abondante

révélée par l'analyse chimique et dont nous avons déjà parlé, le microscope polarisant a permis de constater la présence de corpuscules biréfringents, brillants sur le fond noir du reste de la préparation, et présentant la croix noire caractéristique.

b) examen du sang. L'examen chimique du sang a montré : une augmentation de la cholestérine (3 gr. 90 par litre), une diminution des protides (42 gr. 40 par litre de sérum au lieu de 70 normalement), diminution portant sur la sérine (17 gr. 99 au lieu de 50), la globuline restant sensiblement normale (24 gr. 41). Le quotient albumineux du sérum :

$$\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$$
 dont la valeur normale varie de 1,5 à 1,8, tombe de ce fait à 0,73.

En outre l'urée sanguine n'est pas augmentée : 0,25.

En conclusion, les corps biréfringents de l'urine, les modifications de la composition chimique du sang

avec inversion du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ enfin l'azoté-

mie normale, établissent d'une façon absolue, avec le syndrome clinique, le diagnostic de néphrose lipodique auquel nous avons pensé en présence de l'albuminurie massive et des œdèmes rebelles au régime déchloruré.

COEXISTENCE ET RELATIONS DES DEUX SYNDROMES

Nous pensons avoir individualisé ci-dessus deux syndromes complets de granulomatose maligne et de néphrose lipoïdique. Ces deux syndromes ont évolué à la même époque, chez le même malade, et la radiothérapie profonde a fait disparaître aussi bien les manifestations de l'un que de l'autre.

Nous allons nous demander quelles relations ont pu exister entre ces deux syndromes. Mais auparavant nous envisagerons le problème de leur étiologie.

1) L'Étiologie

La cause de la granulomatose maligne reste encore inconnue. De nombreux germes ont été décrits comme agents possibles de la maladie. On en a découvert de différentes sortes dans la lésion spécifique : des protozoaires, des champignons, du bacille de Koch, une corynébactérie pour ne parler que des principaux. Mais aucun argument décisif n'a été apporté, qui puisse établir avec certitude une corrélation absolue et permanente entre le germe et la maladie. D'autre part, on a pu retrouver dans les antécédents, des affections variées. Chevallier et Bernard, dans leur monographie, citent : érysipèle, typhoïde,

pneumonie, paludisme, et, avec une certaine fréquence, la tuberculose ; et aussi certaines affections locales discrètes, en particulier les affections des amygdales et du pharynx « qui pourraient être la porte d'entrée d'un virus hypothétique », opinion déjà émise par Trousseau.

Quant à la néphrose lipoïdique, on l'a attribuée à des maladies infectieuses aiguës : grippe, pneumonie, scarlatine, diphtérie, ou chroniques : syphilis ou même tuberculose ; mais aussi à des affections locales : amygdales, cavum, dents, sinus de la face... Ces antécédents n'ont d'ailleurs rien de spécial, et sont communs aux néphrites.

Ainsi donc nous retrouvons dans les antécédents des deux maladies qui nous intéressent des points communs.

Que pouvons nous tirer de cette similitude d'antécédents ? Si nous nous reportons à l'histoire de notre malade, nous constatons qu'en 1923 ainsi qu'en 1929, il fit une angine avec signes généraux marqués. Peut-on considérer ces angines comme à l'origine de la granulomatose et de la néphrose ? On ne peut évidemment en tirer de conclusion formelle. Néanmoins il n'est pas impossible que l'angine de notre malade ait été le point de départ des deux maladies.

2) L'Evolution

A) *Etude clinique.*

Considérons les relations des deux syndromes depuis le début de la maladie jusqu'à la mort.

En décembre 1934 ont été observés les premiers

symptômes de compression médiastinale. Il est probable qu'à ce moment déjà, la granulomatose médiastinale évoluait depuis quelque temps, et que, seulement alors, elle se manifestait cliniquement.

Ce syndrome médiastinal domina le tableau clinique jusqu'au moment où, en avril, parurent les œdèmes et l'albuminurie, témoignant d'une atteinte rénale.

Le syndrome rénal prit bientôt toute l'importance et c'est pour lui que le malade fut soigné, mais sans succès.

Lors de la découverte de l'adénopathie granulomateuse, le traitement habituel de cette dernière maladie fit disparaître tant les signes de compression médiastinale que le syndrome rénal, résultats surprenants sur lesquels nous reviendrons.

La rémission qui suivit et qui dura 8 mois porta sur les deux syndromes. Le malade put se considérer comme guéri et reprit son travail.

Enfin, au moment de la récurrence, les deux syndromes réapparurent, sinon simultanément, du moins à la même époque, l'un précédant l'autre. Au mois d'avril 1936, notre malade se plaignit de crises de tachycardie très violentes pendant quelques jours ; en même temps on nota une légère élévation de la température accompagnée de sueurs abondantes. Une radiographie effectuée à cette époque (18 avril) montra une légère, mais appréciable augmentation de la tumeur médiastinale, par comparaison avec les clichés pris après le traitement radiothérapique.

Cette poussée granulomateuse fut suivie, à un mois, de la réapparition des œdèmes et de l'albuminurie. Cette fois encore, comme aux premières mani-

festations de la maladie, le syndrome rénal devint rapidement le syndrome dominant, les signes de compression médiastinale restant discrets.

Malgré un nouveau traitement radiothérapique, la maladie continua à évoluer et la mort survint au bout d'un an environ. Il semble qu'il faille l'attribuer surtout à la néphrose lipoïdique. Le malade succomba à un œdème généralisé, avec épanchements de toutes les séreuses, plèvres, péritoine, péricarde. Le liquide retiré par ponction, très pauvre en albumine et ne contenant pas d'élément cytologique, avait tous les caractères d'un transsudat. Notons au passage que les épanchements pleuraux rencontrés chez les Hodgkiniens à la phase terminale sont en général sérofibrineux, plus rarement hémorragiques ou chiliformes, et qu'ils contiennent de nombreux éléments cellulaires : polynucléaires, lymphocytes, hématies et grandes cellules endothéliales en nombre souvent élevé.

La granulomatose ne paraît pas avoir notablement évolué, car on ne constata de nouveaux ganglions, ni au cou, ni aux aisselles, ni aux aines, ni profondément dans l'abdomen.

La mort fut donc due bien plus à la néphrose qu'au syndrome ganglionnaire Hodgkinien.

De l'histoire de la maladie, on peut retenir que, aux deux périodes capitales de l'évolution, les premiers symptômes observés furent ceux de compression médiastinale ; mais, les deux fois, peu de temps après, le syndrome rénal se manifestait et rapidement devenait prédominant.

Œdèmes et albuminurie, et avec eux tout le cortège des éléments urinaires et humoraux qui établi-

rent la réalité de la néphrose lipoïdique, semblent donc faire partie de la symptomatologie particulière de la maladie de Hodgkin observée ici. Cette hypothèse se trouve singulièrement renforcée par ce que nous appellerons l'argument thérapeutique.

B) Arrêt des deux affections par les rayons X.

La radiothérapie, instituée dès certitude du diagnostic de granulomatose, fit, en un mois, donc très rapidement, régresser les ganglions, et en même temps fit disparaître complètement œdème et albuminurie.

Le malade avait abandonné son régime déchloruré, et était revenu à une alimentation normale, albumineuse. Cependant, il convient d'observer qu'il ne se remit qu'à contre-cœur à son alimentation habituelle, évitant, ainsi qu'il l'avouait, de manger de la viande.

En même temps que ce régime, on lui fit prendre de l'extrait thyroïdien à la dose de 0 gr. 20 par jour, par périodes de 15 jours séparées par des intervalles de 8 jours.

Le régime et le traitement opothérapiques ne peuvent à eux seuls expliquer la suppression si rapide des signes de néphrose lipoïdique.

En effet, le traitement de la néphrose lipoïdique par l'extrait thyroïdien est très long. Le professeur Rathery insiste sur ce point que le traitement par opothérapie thyroïdienne doit être précoce, intensif, prolongé et surveillé. Le même auteur, avec Froment, cite des observations typiques : dans l'une d'elles, la guérison a été obtenue après un traitement thyroïdien de vingt six mois sans un jour d'interruption, la dose totale ayant été de 364 gr. 14 d'extrait et la

dose quotidienne ayant atteint à certains moments un gramme. Dans une autre, il a fallu donner une dose totale de 236 gr. 55 d'extrait thyroïdien et atteindre pendant plusieurs mois la dose quotidienne de 90 centigrammes. Les quantités d'extrait thyroïdien nécessaires pour guérir une néphrose lipoïdique sont donc énormes.

La guérison rapide et surprenante de notre malade en un mois nous semble un argument suffisant pour nous permettre d'écarter la possibilité d'une action hormonale thyroïdienne efficace. Et ceci d'autant plus que, dès la réapparition de l'albuminurie et des œdèmes, les extraits thyroïdiens, administrés de façon continue et prolongée devant l'échec de la roëntgenthérapie, restèrent inopérants.

Pourrait-on attribuer la guérison de notre néphrose lipoïdique à une irradiation accidentelle du corps thyroïde, ce qui aurait eu pour effet d'exciter son activité et de provoquer une sécrétion plus grande de son hormone ? Cette hypothèse ne nous paraît pas devoir être retenue. L'irradiation du corps thyroïde n'a été effectuée jusqu'ici que dans les cas d'hyperthyroïdie : goître exophtalmique, et jamais, à notre connaissance, chez des insuffisants thyroïdiens. Il faut signaler qu'on a vu, après une première irradiation à dose insuffisante chez des Basedowiens, une légère exacerbation des symptômes pendant 48 heures, mais cette poussée n'était que passagère et cédait après la séance suivante.

On ne doit donc retenir comme ayant eu une action démontrée que l'irradiation thoracique profonde.

On ne peut pas ne pas être impressionné par la disparition, en un mois, de l'albuminurie et des œdè-

mes sous l'action de la radiothérapie profonde des ganglions médiastinaux. Cette guérison clinique de la néphrose lipoïdique, coïncidant avec celle de la granulomatosose sous l'influence du traitement habituel de celle-ci, ne peut être expliquée qu'en admettant que, chez notre malade, la néphrose lipoïdique faisait partie de la symptomatologie de la maladie de Hodgkin.

Ainsi, nous pensons avoir présenté ici une forme clinique nouvelle de la Granulomatose Maligne, la « maladie protéée » par excellence.

CONCLUSION

1° — Nous avons constaté chez un malade l'existence d'un syndrome rénal — clinique, urinaire et humoral — qui correspondait à une néphrose lipoïdique.

2° — Chez ce même malade, un examen complet a permis de découvrir une granulomatose maligne médiastinale, diagnostic que confirma une biopsie.

3° — L'évolution de la néphrose a été subordonnée à celle de la granulomatose, les signes de compression médiastinale ayant précédé à cette première phase, comme à une deuxième phase ultérieure, le syndrome rénal.

4° — La radiothérapie pénétrante, traitement habituel de la maladie de Hodgkin a, pour un temps, considérablement amélioré celle-ci. Mais simultanément, et pour une période sensiblement égale, on a vu s'amender les symptômes de néphrose lipoïdique sans qu'un effet aussi important puisse légitimement être rapporté au traitement institué pour la néphrose.

Ce résultat capital, et que nous croyons surprenant, conduit selon nous, à une notion nouvelle qui n'est pas contredite, si même elle n'est pas étayée par les caractères évolutifs ci-dessus : celle de la dépen-

dance, de la subordination du syndrome néphrose vis-à-vis du syndrome granulomateuse.

Parmi les nombreuses manifestations variées dont s'accompagne ce dernier, sous les entités cliniques jusqu'ici décrites, nous proposons donc d'ajouter la néphrose.

5° Nous nous croyons ainsi autorisé à conclure que nous avons rencontré chez ce malade une forme clinique nouvelle de la maladie de Hodgkin, forme originale qui n'a pas encore été signalée : la granulomateuse maligne à type de néphrose lipéidique.

Vu : Bon à imprimer

Le Président de la Thèse

Signé : RATHERY

Vu : *Le Doyen* :

Signé : TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur d'Académie :

Signé : ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BARRASS. — La maladie de Hodgkin. Formes médiastinales (Thèse de Paris, 1933).
- BECK. — Hodgkin disease with bilatéral obstructive pyélonephritis due to infiltration of ureter. (J. Mont Sinai Hosp., Sept.-Oct. 1935).
- CAUSSADE et SURMONT. — Granulomatose à déterminations ganglionnaires, cutanée et pleuro-pulmonaire (Soc. Méd. des Hôp. Paris, 11 mai 1928).
- CHEVALLIER et BERNARD. — La maladie de Hodgkin (Masson, Ed. 1932).
- CÆLHS et ROCHETA. — Pathogénie de la néphrose lipoïdique pure, ses rapports avec l'état de la glande thyroïde (Presse médicale 1931).
- CROUZON, BERTRAND et LEMAIRE. — Sur un cas de maladie de Hodgkin avec participation splénique et dégénérescence amyloïde du foie. (Soc. Méd. des Hôp. Paris, 20 mars 1927).
- DELAFONTAINE. — La néphrose lipoïdique (Monographies de la Médecine. Octobre 1933).
- DUVOIR, POLLET, BASSET et M^{me} LOGEAIS. — Forme anurique de la lymphogranulose maligne (Soc. Méd. des Hôp. Paris, 4 Déc. 1936).
- FALCI. — Rara localizzazione renale del granulomatosa maligna (Pathologico, 1932, p. 395).
- FAURE, BAULIEU et M^{me} BRUN. — Recherches bactériologiques sur la granulomatose maligne (Soc. de biologie 27 mai 1933).
- FABRE, CROIZAT et A. GUICHARD. — Caractères anatomo-cliniques de la granulomatose maligne (XXII^e Congrès Français de Médecine Paris, 1932).

- FORTUNE. — Significance of kidneys infiltration in gross pathological diagnosis of lymphoblastoma (Warthin Ann. V. P. 1931).
- GILLET. — La Lymphogranulomatose maligne. Son traitement par la radiothérapie. (Thèse de Paris, 1924).
- GIRON. — Diagnostic radiologique des tumeurs du médiastin (Thèse de Paris, 1930).
- GOIA. — Le sang dans la granulomatose maligne (Presse Médicale, 15 octobre 1932).
- GARNIER. — Les néphroses lipoïdiques (Bull. Méd. 1935, p. 63).
- LABBÉ et BAHNUS. — Etude clinique et histopathologique d'un cas de granulomatose à localisation rétropéritonéale et envahissement rénal diffus (Ann. d'Anat. Path., Fév. 1937).
- LANGERON. — Sur quelques aspects cliniques de la granulomatose maligne (Journal des Soc. Méd. de Lille, mai 1937).
- Jean LENÈGRE. — Le cadre clinique de la maladie lymphogranulomateuse (Ann. de Thérap. Biol., 15 mai 1935).
- LOUSTE, THIBAUT VALLIÈRE-VIALEX. — Sur un cas de maladie de Hodgkin ayant présenté au cours de son évolution des lésions osseuses (vertébrale et sternale) d'interprétation difficile (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, mai 1924).
- MARCHAL et MALLET. — Sur le traitement de la maladie de Hodgkin par les irradiations généralisées (téléroent-genthérapie totale) — (Soc. Franç. d'Hématologie, 6 juin 1933).
- MÉNÉTRIER et M^{me} BERTRAND-FONTAINE. — Sur un cas de granulomatose maligne à début pleural (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1924).
- MERKLEN et WOLF. — Syndromes pleuraux au début de la granulomatose (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 8 juin 1928).
- MOREL et KAHN. — Quelques notions récentes sur le traitement de la lymphogranulomatose (Presse Médicale, 6 sept. 1933).
- PRUVOST et HESSE. — Lymphogranulomatose avec pleurésie sérofibrineuse récidivante (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 20 janvier 1928).

- RATHERY. — Néphropathies et néphrites (leçons cliniques 1934-1936).
- RATHERY. — Maladie de Hodgkin (Le concours médical, Fév. 1934).
- RATHERY. — Les formes cliniques de la néphrose lipéidique (Journ. Méd. Français, n° 6, juin 1937).
- RATHERY et FROMENT. — Presse médicale, 17 août 1938.
- SCHULLER. — Contribution à l'étude de la lymphogranulomatose des organes excréteurs de l'urine. (Zeitschr. F. Urol. Chir. II oct. 1935. In. Journ. d'urol. Juillet 1936).
- TEDESCHI. — Arch. Ital. Urol. Vol. VIII 1931.
- WAHL. — Le problème de la néphrose lipéidique (Thèse de Paris, 1929).
- WEBSTER. — Maladie de Hodgkin ayant présenté des crises de tachycardie paroxystique au cours de son évolution (American Journ. of heart diseases of St-Louis 1923).
- WEISSMANN NETTER. — Ebauche d'un syndrome biologique de lymphogranulomatose (Ann. d'An. Path. Oct. 1931).
- W. H. WHITE. — Hodgkin's disease with lardaceous kidneys and an unusually large spleen (Tr. Path. Soc. Lond. 1890, 91. XLII. 468).
-

